



Eventi avversi da statine

Data 12 febbraio 2008
Categoria metabolismo

Una disamina dei vari eventi avversi in relazione alla terapia con statine.

Una revisione sistematica di studi di coorte, RCT e notificazioni volontarie ha mostrato che l'incidenza di casi di rhabdomiolisi, esclusa la cerivastatina che è stata tolta dal commercio, era di 3,4 casi per 100.000 persone anno. I casi fatali erano il 10% e l'incidenza era 10 volte superiore quando la statina era associata a gemfibrozil. L'incidenza era più alta (4,2 per 100.000 persone anno con lovastatina, simvastatina e atorvastatina (che sono ossidate dal citocromo P450 – CYP3A4 ed è inibito da numerosi farmaci) rispetto a pravastatina e fluvastatina (che non sono ossidate dal citocromo P450). Il 60% dei casi in corso di terapia con simvastatina, lovastatina o atorvastatina era dovuto a concomitante uso di farmaci che inibiscono il citocromo P450 (eritromicina e antifungini azolici) e il 19% fibrati, specialmente gemfibrozil. L'incidenza di miopatia era di 11 per 100.000 persone anno.



La epatotossicità da statine era minore rispetto al placebo nei RCT e la notifica di insufficienza epatica era di 1 su 1.000.000 persone anno.

RCT non mostrano un eccesso di malattie renali, proteinuria o diminuzione del filtrato glomerulare. Le evidenze da 4 studi di coorte e case reports suggeriscono che le statine causano neuropatia periferica, ma il rischio è piccolo (12 per 100.000 persone anno).

La funzione cognitiva non sembra essere intaccata. (6)

Sul Cancro le statine hanno un effetto neutro. (16)

Miopatia da statine. Come comportarsi?

Il primo problema da affrontare è la corretta definizione di miopatia. Non esiste, infatti, una definizione precisa del termine di miopatia e mialgia in corso di terapia con statine.

Per venire incontro a questo problema un gruppo di esperti del National Lipid Association Statin Safety Task Force (5), recentemente, ha cercato di mettere ordine alla definizione del problema cercando di chiarire i punti più controversi.

Miopatia è da intendersi come termine generico di problema muscolare.

Miopatia Sintomatica . Si intende una mialgia (dolore muscolare), debolezza muscolare e crampi.

Miopatia Asintomatica . Si intende una elevazione del CPK senza sintomi muscolari.

Rhabdomiolisi. Presenza di danno muscolare con distruzione cellulare o liberazione di enzimi muscolari con aumento della creatinina (in genere mioglobinuria e urine scure). Il gruppo di esperti definisce il termine Rhabdomiolisi in base al grado di aumento del CPK:

- **Lieve: aumento del CPK, ma inferiore alle 10 volte il valore normale**

- **Moderato: aumento del CPK superiore alle 10 volte, ma inferiore a 50 volte.**

- **Marcato: aumento del CPK > di 50 volte il valore normale** .

Questi valori, fa notare il gruppo di esperti, non necessariamente sono indice di problemi seri essendo riscontrato anche durante esercizio fisico.

Quali sono le evidenze che emergono dagli studi?

Gli effetti muscolari sono associati all'aumentare della dose delle statine (1A), all'aumento dei livelli ematici (1A), ma non al grado di riduzione delle LDL (1A) e al metabolismo del Citocromo (2B)

Esistono, poi, tutta una serie di problematiche che il gruppo di esperti ha cercato di chiarire ma con livelli di evidenza inferiori e riguardano:

- **Gli effetti sul muscolo sono un effetto di classe** . Casi di miopatia sono stati riportati, raramente, anche per altri farmaci ipolipemizzanti, niacina, fibrati e ezetimibe. Questo fa pensare che la tossicità muscolare sia legata all'abbassamento dei lipidi nel muscolo. Anche la idrofilia delle statine non è da considerarsi una caratteristica di sicurezza. Questo è vero a livello teorico, ma casi di rhabdomiolisi sono stati documentati anche per le due statine idrofile, pravastatina e rosuvastatina.

- **Il rischio di miopatia è aumentato nelle seguenti condizioni: età > di 70 anni, IRC con clearance della Creatinina < a 30 ml/dl, terapia concomitante con farmaci inibitori del citocromo CYP3A4, proteinuria diabetica, livello basale del CPK 2-5 volte superiore al normale, le malattia acute o interventi chirurgici, esercizi muscolari vigorosi.**

- **L'associazione di farmaci quali, Gemfibrozil, Fibrati e Niacina aumentano il rischio di miopatia, mentre l'associazione con Omega-3, Fitosteroli, Colestiramina e Ezetimibe sembrano sicure** . Il gruppo di esperti



sottolinea che per quest'ultimo punto mancano dati provenienti da RCT e queste raccomandazioni provengono dalle segnalazioni postmarketing dell'Adverse Event Reporting System (AERS).

Raccomandazioni sulla gestione del paziente in terapia con Statine

Non è necessario il controllo generalizzato del livello basale del CPK per sapere se l'aumento è dovuto alla statina o altre cause perché la stessa informazione può essere ottenuta con la sospensione della statina. **L'aumento del CPK da statine è raro e non esiste evidenza che il monitoraggio con CPK sia efficace. Il controllo del CPK è raccomandato nei pazienti sintomatici per verificare la la severità e decidere se continuare o sospendere la statina.**

La determinazione del livello basale di CPK è fortemente raccomandato ai pazienti ad aumentato rischio come quelli con insufficienza epatica e renale e quei pazienti in terapia con farmaci che alterano il metabolismo delle statine.

La mialgia da statine insorge in qualsiasi momento, anche dopo anni, è normalmente simmetrica e interessa i grossi muscoli prossimali e si risolve entro 2 mesi dalla sospensione della statina .

In tutti i pazienti sintomatici si raccomanda il controllo della funzionalità tiroidea in quanto un ipotiroidismo può diminuire il catabolismo della statina e la ricerca di fattori, come concomitante uso di farmaci o alimenti come il succo di pompelmo, che possono rallentare il catabolismo della statina .

In assenza di fattori scatenanti e **se il paziente è intollerante al dolore muscolare, il gruppo di esperti raccomanda di sospendere la statina, nonostante il livello ematico del CPK, fino alla scomparsa dei sintomi. Una volta che il paziente è asintomatico occorre reintrodurre la statina o altra statina a dose dimezzata per saggiare la riproducibilità dei sintomi. La ricomparsa dei sintomi dopo reintroduzione della stessa statina o altre richiede l'uso di altri agenti ipolipemizzanti.**

Se il paziente tollera il disturbo muscolare e se il CPK è < di 10 volte il valore normale, la statina può essere mantenuta alla stessa dose o con dose inferiore e i sintomi possono essere la guida per sospendere o continuare la statina.

Se il paziente sintomatico tollera il disturbo, ma ha il CPK elevato da moderato a severo o rhabdmiolisi con urine scure e aumento della creatinina la statina va sospesa .

Prevenzione del rischio di miopatia

Il gruppo di esperti non raccomanda l'uso preventivo del coenzima Q10.

Per la mancanza di studi comparativi tra statine non esistono evidenze che le statine idrofile siano meno tossiche sul muscolo rispetto alle altre.

Clementino Stefanetti

Bibliografia

- 1) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):89C-94C. Epub 2006 Feb 28.
- 2) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):86C-88C. Epub 2006 Feb 3.
- 3) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):82C-85C. Epub 2006 Feb 9.
- 4) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):77C-81C. Epub 2006 Feb 3.
- 5) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):69C-76C. Epub 2006 Feb 9.
- 6) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):52C-60C. Epub 2006 Feb 3.
- 7) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):44C-51C. Epub 2006 Feb 2.
- 8) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):32C-43C. Epub 2006 Feb 3.
- 9) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):3C-5C. Epub 2006 Jan 25.
- 10) Am J Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):27C-31C. Epub 2006 Jan 25.
- 11) Am J Cardiol. 2006 Mar 1;97(5):748-55. Epub 2006 Jan 11.
- 12) Am J Cardiol. 2006 Jan 15;97(2):223-8. Epub 2005 Nov 21.
- 13) Am J Cardiol. 2006 Jan 1;97(1):61-7. Epub 2005 Nov 15.
- 14) Am J Cardiol. 2005 Sep 5;96(5A):69F-75F.
- 15) Am J Cardiol. 2005 Aug 22;96(4A):60E-66E.
- 16) JAMA. 2006 Jan 4;295(1):74-80.
- 17) Journal of the American College of Cardiology Vol. 40, No. 3, 567-72, 2002
- 18) N Engl J Med. 2002;346:539-540